

51

Int. Cl.: C 07 d, 85/52

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 9

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 224 338

Aktenzeichen: P 22 24 338.5

Anmeldetag: 18. Mai 1972

Offenlegungstag: 30. November 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 19. Mai 1971

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 15838-71

64

Bezeichnung: Oxadiazol-Derivate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dr.; Koenigsberger, R., Dr.;
Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dr.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt: Gregory, Gordon Ian, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire;
Warburton, William Kingston; Seale, Peter William;
Pinner, Middlesex (Großbritannien)

DT 2224338

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer
Dr. F. Zumstein jun.
Patentanwälte
8 München 2, Brühlstraße 4/III

2224338

12/10/me

Antivirals 20

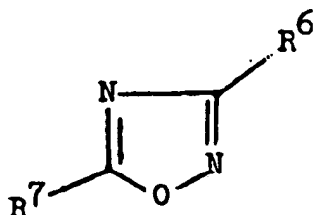
GLAXO LABORATORIES LIMITED, Greenford, Middlesex, England

Oxadiazol-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die neuen Oxadiazol-Derivate enthalten.

Es wurde gefunden, daß eine Gruppe von 3- und/oder 5-substituierten 1,2,4-Oxadiazol-Verbindungen eine interessante physiologische Wirksamkeit, besonders antimikrobielle Aktivität, einschließlich antiviraler, antiparasitärer und antibakterieller Aktivität zeigt.

In einer Hinsicht schafft die Erfindung neue 1,2,4-Oxadiazol-Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin R⁶ R darstellt, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, Aryl- oder heterocyclische Gruppe ist; oder eine Carbamoylgruppe der Formel

209849/1189

- 2 -

2224338

-CONR¹R² bedeutet, worin R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder Arylgruppen oder zusammen mit dem dazwischen liegenden N einen heterocyclischen Ring darstellen; und R⁷ R bedeutet, wobei R wie vorstehend definiert ist oder eine Carbamoylgruppe der Formel -CONR³R⁴ darstellt, worin R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie R¹ und R² besitzen, vorausgesetzt, daß zumindest einer der Reste R⁶ und R⁷ eine N-substituierte Carbamoylgruppe ist.

So kann R beispielsweise eine Arylgruppe darstellen, die vorzugsweise mono- oder bicyclisch ist, wie eine Phenyl-, Naphthyl- oder Biphenylgruppe; oder eine araliphatische Gruppe, wie eine Aralkyl-, Aralkenyl- oder Aralkinylgruppe, z.B. eine Benzyl-, Phenetyl-, Phenyläthynyl- oder Styrylgruppe. R kann alternativ eine heterocyclische Gruppe darstellen, z.B. eine 5- oder 6-gliedrige Gruppe, wie eine Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe. Solche Aryl-, araliphatische und heterocyclische Gruppen können einen oder mehrere Ringsubstituenten tragen, wie niedrig-Alkyl-, niedrig-Alkoxy-, niedrig-Alkylthio-, niedrig-Alkylsulfinyl-, niedrig-Alkylsulfonyl-, Amino-, Acylamino-, Cyano-, Thiocyanato- oder Nitrogruppen oder Halogenatome, beispielsweise eine Toly-, p-Methoxyphenyl-, p-Nitrophenyl-, p-Chlorphenyl-, p-Methylthiostyryl-, p-Methylsulfinylstyryl- oder p-Methoxystyrylgruppe. Die Acylreste der Acylaminogruppen können beispielsweise gerad- oder verzweigt-kettige niedrige Alkanoylgruppen sein. Wenn ein Amino-Ring-Substituent anwesend ist, können die Verbindungen Salze bilden, z. B. mit starken Säuren, wie Chlorwasserstoff- oder Salpetersäure. Wenn R eine aliphatische Gruppe darstellt, kann diese beispielsweise eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe sein, wie eine Methyl- oder Äthylgruppe, eine Allylgruppe, eine Äthynylgruppe oder eine Propargylgruppe, die heterocyclische Gruppen als Substituenten tragen können, z. B. 5- oder 6-gliedrige Gruppen, wie Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppen, die selbst Substituenten tragen können.

Wenn R eine aliphatische Gruppe ist, so ist diese vorzugsweise gesättigt. Ist R eine heterocyclische Gruppe oder trägt es einen heterocyclischen Substituenten, so ist das Heteroatom vorzugsweise S und/oder N und die Gruppe ist bevorzugt keine Nitrofuryl-Gruppe.

209849/1189

- 3 -

2224338

Wenn R eine cycloaliphatische Gruppe ist, kann diese beispielsweise eine Cycloalkylgruppe mit 3 - 10 Kohlenstoffatomen sein, z. B. eine Cyclohexylgruppe.

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 können beispielsweise aliphatische Gruppen darstellen, die durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, wie Hydroxygruppen, besonders niedrig-Alkylgruppen, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl- oder 2-Hydroxyäthylgruppen, Alkenylgruppen, wie Allylgruppen oder Alkinylgruppen, wie eine Propargylgruppe; Arylgruppen, besonders monocyclische Arylgruppen, wie Phenylgruppen, die einen oder mehrere Alkyl- oder Alkoxy-Substituenten tragen können; Aralkyl-, Aralkenyl- oder Aralkinylgruppen, besonders monocyclische Gruppen, wie Benzylgruppen oder cycloaliphatische Gruppen, besonders monocyclische Cycloalkylgruppen, wie Cyclohexylgruppen oder käfigartige Cycloalkylgruppen, wie Adamantylgruppen. R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 können zusammen mit dem dazwischen liegenden N eine substituierte oder unsubstituierte stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe darstellen, die ein weiteres Heteroatom enthalten kann, wie Sauerstoff oder Stickstoff, z.B. eine Piperidino-, Morpholino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-niedrig-Alkylpiperazin-1-yl- oder 3-Azabicyclo-(3,2,2)-nonan-3-ylgruppe. Diese heterocyclischen Gruppen können substituiert sein, z. B. durch die vorstehend für heterocyclische R-Gruppen beschriebenen Substituenten.

Im allgemeinen hat jeder der Substituenten R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 vorzugsweise weniger als 20 Kohlenstoffatome; aliphatische Gruppen haben vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome und Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyl-Anteile von Aralkyl-, Aralkenyl- oder Aralkinylgruppen haben vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome. Heterocyclische Gruppen besitzen vorzugsweise 5-10 Ringglieder. Cycloalkylgruppen besitzen vorzugsweise 3 - 10, besonders 3 - 7 Kohlenstoffatome.

Besonders bevorzugt sind wegen ihrer physiologischen Aktivität solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 eine Arylgruppe, besonders eine bicyclische und/oder substituierte

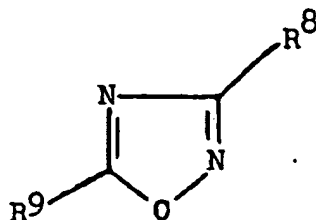
209849/1189

- 4 -

2224338

Arylgruppe oder eine araliphatische Gruppe, die auch substituiert sein können, darstellt. Die bevorzugten Gruppen R besitzen so zumindest 7 Kohlenstoffatome. Bevorzugte Beispiele für Substituenten, die sich an Aryl- oder araliphatischen Gruppen befinden können, sind Alkyl- (z. B. C₁₋₆ Alkyl), Alkoxy- (z. B. C₁₋₆ Alkoxy), Alkylsulfinyl- oder Alkylthio- (z. B. C₁₋₆ Alkyl) oder Nitrogruppen und Halogenatome. Beispiele für solche Gruppen R sind Toly-, α -Naphthyl-, Biphenyl-, p-Methoxyphenyl-, p-Chlorphenyl-, p-Methylsulfinylstyryl- oder p-Methylthiostyrylgruppen oder ein Wasserstoffatom. Carbamoylgruppen von besonderem Interesse sind solche, worin R¹, R², R³ oder R⁴ eine Adamantylgruppe darstellt oder worin R¹ und R² oder R³ und R⁴ beide Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppen sind oder zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom Piperidinogruppen darstellen.

Die Verbindungen der Formel I können nach jeder üblichen Methode hergestellt werden, besonders durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



II

(worin R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, R wie vorstehend definiert, eine Gruppe der Formel -CONR¹R² oder -CONR³R⁴ wie vorstehend definiert oder eine Carbonsäuregruppe oder ein reaktives Derivat davon darstellen, wobei zumindest eine der Gruppen R⁸ und R⁹ eine Carbonsäuregruppe oder ein reaktives Derivat davon darstellt) mit einer Stickstoffbase der Formel R¹R²NH oder R³R⁴NH (worin R¹, R², R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind) oder wenn eine Carbonsäure der Formel II verwendet wird, mit einem Isocyanat der Formel R¹NCO oder R³NCO.

Das reaktive Derivat kann beispielsweise ein Ester oder ein Säurehalogenid, z. B. -chlorid, symmetrisches oder gemischtes

209849/1189

- 5 -

2224338

Anhydrid oder Azid sein. Am zweckmäßigsten sind die reaktiven Derivate Alkylester mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen in dem Alkoxyrest, z. B. der Methyl- oder Äthylester; araliphatische Ester, z. B. der Benzylester; oder Arylester, z. B. p-Nitrophenyl- oder p-Chlorphenylester.

Wenn die Verbindung der Formel II basenempfindlich ist, z. B. wenn R^8 oder R^9 Wasserstoff ist, so wird bevorzugt ein Säureazid oder -halogenid, z. B. -chlorid, als reaktives Derivat verwendet. Solche Säurechloride oder -azide können zweckmäßig aus den entsprechenden Estern über die Hydrazide hergestellt werden. Wenn das reaktive Derivat ein Ester ist, wird dieser zweckmäßig mit einem Überschuß der Stickstoffbase entweder allein oder in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt, wie einem Alkohol, z. B. Äthanol oder Methanol, oder einem cyclischen Äther, wie Dioxan, einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Toluol, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Chloroform. Die Reaktion wird vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des Systems durchgeführt.

Die Umsetzung des Säureazids oder -halogenids wird zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt, z. B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Chloroform, oder in einem Ester, wie Äthylacetat. Wird ein Säurehalogenid verwendet, so ist vorzugsweise ein säurebindendes Mittel vorhanden, z. B. Pyridin, Propylenoxid oder Triäthylamin.

Die Bildung des Amids kann auch durch Umsetzung einer Carbonsäure der Formel II mit der Stickstoffbase in Anwesenheit eines wasserentziehenden Mittels, z. B. eines Diimids, wie Dicyclohexylcarbonyldiimid oder Carbonyldiimidazol, erzielt werden; oder alternativ mit einem Isocyanat $R^1\text{NCO}$ oder $R^3\text{NCO}$, wobei sich ein Produkt bildet, in dem R^6 und/oder R^7 $-\text{CONHR}^1$ bzw. $-\text{CONHR}^3$ darstellen.

Das 1,2,4-Oxadiazol-Ringsystem selbst kann unter Anwendung jeder üblichen Methode hergestellt werden.

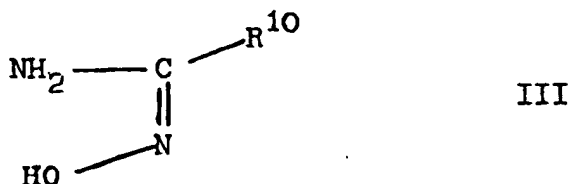
209849/1189

- 6 -

2224338

Besonders können die Verbindungen der Formel II und gewisse Produkte der Formel I aus entsprechend substituierten Amidoximen unter Anwendung der O-Acylierung und nachfolgender Cyclisierung, beispielsweise unter Verwendung von Säurehalogeniden, -anhydriden, -aziden, -amiden, -estern oder -orthoestern hergestellt werden. Falls dies notwendig ist, kann die Acylierung in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, Propylenoxid oder Triäthylamin, durchgeführt werden.

Bei einer Ausführungsform dieser Methode wird ein Amidoxim der Formel



(worin R^{10} die Bedeutung des vorstehend definierten Restes R besitzt) mit einem Oxalsäurederivat der Formel HalCOX umgesetzt, worin Hal ein Halogenatom, besonders Chlor darstellt und X eine Gruppe $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ oder eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt, wie sie unter Bezugnahme auf R^8 und R^9 beschrieben wurde, beispielsweise eine niedrig- (C_{1-6}) -Alkoxycarbonylgruppe, z. B. eine Äthoxycarbonylgruppe, wobei entweder (a) ein Produkt der Formel I erhalten wird, worin R^6 die Bedeutung von R besitzt und R^7 eine Gruppe der Formel CONR^3R^4 darstellt oder (b) ein Zwischenprodukt der Formel II erhalten wird, worin R^8 die Gruppe R darstellt und R^9 eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt.

Nach einer anderen Ausführungsform der Methode wird ein Amidoxim der Formel III, worin R^{10} eine veresterte Carbonsäuregruppe bedeutet, mit dem Derivat der vorstehend definierten Formel HalCOX umgesetzt, wobei ein Ester der Formel II erhalten wird, worin R^8 eine veresterte Carbonsäuregruppe und R^9 eine veresterte Carbonsäuregruppe oder eine Gruppe der Formel $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ darstellt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, Propylenoxid oder Diäthylamin, durchgeführt.

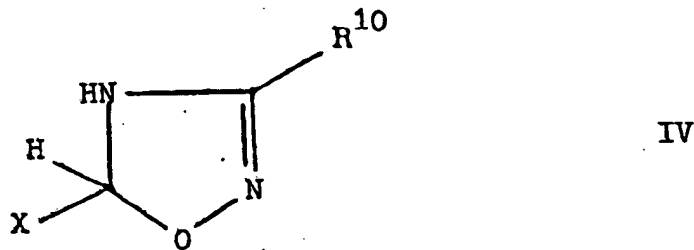
209849/1189

- 7 -

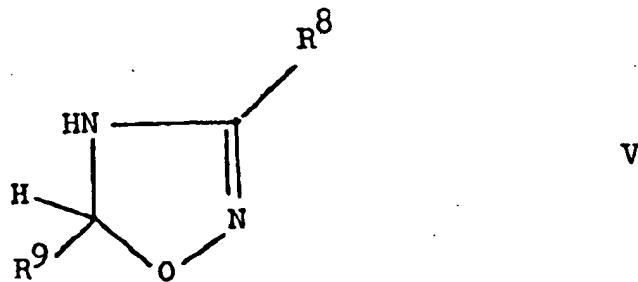
2224338

In einer weiteren Ausführungsform wird ein Amidoxim der Formel III, worin R^{10} eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt, mit einem Säurehalogenid der Carbonsäure RCO_2H umgesetzt, worin R die vorstehend definierten Bedeutungen besitzt; dabei ergibt sich ein Ester der Formel II, worin R^8 eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt und R^9 die Bedeutung des vorstehend definierten Restes R besitzt. Die Umsetzung wird vorteilhaft in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, Propylenoxid oder Triäthylamin, durchgeführt.

Alternativ wird das Amidoxim der Formel III, worin R^{10} die Bedeutung R, einer veresterten Carbonsäuregruppe oder einer Gruppe $-CONR^1R^2$ besitzt, mit einem Glyoxylsäurederivat der Formel $HCOX$ umgesetzt, worin X wie vorstehend definiert ist, wobei man ein Oxadiazolin der Formel



erhält, das unter Bildung des entsprechenden Oxadiazols der Formel II oxidiert werden kann, oder wenn X und/oder R^{10} eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellen, mit einem Amin HNR^3R^4 umgesetzt werden kann, wobei sich ein Oxadiazolin der Formel



bildet, worin R^8 die vorstehend definierte Bedeutung von R besitzt oder eine Gruppe $-CONR^1R^2$ darstellt und R^9 eine Gruppe $-CONR^3R^4$, wie vorstehend definiert wurde, darstellt. Wenn

209849/1189

- 8 -

2224338

sowohl R^{10} als auch X eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellen, so bedeutet R^8 in dem gebildeten Produkt der Formel V eine $CONR^1R^2$ -Gruppe, worin R^1 und R^2 identisch mit R^3 und R^4 in R^9 sind. Diese Oxadiazoline (und solche, worin R^9 die Bedeutung von R hat) können unter Bildung eines Produkts der Formel I oxidiert werden und sind selbst interessante Zwischenprodukte und stellen somit ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung dar.

Verbindungen der Formel II (worin R^9 ein Wasserstoffatom darstellt und R^8 eine veresterte Carbonsäuregruppe ist) oder Verbindungen der Formel I (worin R^7 ein Wasserstoffatom darstellt und R^6 eine $CONR^1R^2$ -Gruppe bedeutet) können durch Umsetzung eines Amidoxims der Formel III, worin R^{10} eine veresterte Carboxylgruppe oder eine $CONR^1R^2$ -Gruppe darstellt, mit einem Orthoformiat, z. B. Triäthyl- oder Trimethyl-ortho-formiat, in Anwesenheit einer Lewis-Säure, wie Bortrifluorid oder sein Ätherat, hergestellt werden; oder durch Umsetzung mit Formylfluorid, zweckmäßig bei einer erniedrigten Temperatur, z. B. -78° bis Raumtemperatur. Alternativ kann diese Umsetzung mit einem Meerwein-Reagens (z. B. einem Dialkylacetal von Dimethylformamid) oder dem Wilsmeier-Haach-Reagens (Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid) durchgeführt werden.

Im allgemeinen kann die Herstellung einer Verbindung der Formel I oder der Formel II, die in 5-Stellung substituiert oder unsubstituiert sind, aus einem Amidoxim der Formel III in einem inertem Lösungsmittel durchgeführt werden. Alternativ kann ein Überschuß des Reagens verwendet werden, beispielsweise wenn ein Orthoformiat als Reagens verwendet wird. Wenn die Säurehalogenide verwendet werden, sind halogenierte Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Chloroform, besonders geeignet und vorzugsweise ist ein säurebindendes Mittel vorhanden, wie beispielsweise Pyridin, Propylenoxid oder Triäthylamin.

Die Umsetzung mit dem Amidoxim wird zweckmäßig bei Raumtemperatur oder einer leicht erhöhten Temperatur, z. B. der Rückfluß-

209849/1189

- 9 -

2224338

temperatur des Systems, durchgeführt.

Die Oxidation eines Oxadiazolins zu einem Oxadiazol wird zweckmäßig beispielsweise unter Verwendung von Mangandioxid, Kalium- oder Natriumpermanganat, Natriumnitrit, Eisen-III-chlorid, paladinisierter Aktivkohle und Luft, Chloranil oder verwandten Chinenen durchgeführt. Diese Umsetzung wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel durchgeführt, dessen Natur von dem verwendeten Oxidationsmittel abhängig ist. Geeignete Lösungsmittel umfassen beispielsweise Methanol, Chloroform und Äthylacetat.

Die Temperatur, bei der die Oxidation durchgeführt wird, hängt auch von dem verwendeten Oxidationsmittel ab; wird jedoch im allgemeinen von 0 bis 100°C betragen.

Es ist ersichtlich, daß es für Verbindungen der Formel I, worin R eine Aryl- oder araliphatische Gruppe mit einem Substituenten bedeutet, vorteilhaft sein kann, zuerst eine Verbindung der Formel I mit einem unterschiedlichen Substituenten nach einer der vorstehenden Methoden herzustellen, worauf dieser Substituent in den gewünschten Substituenten umgewandelt wird. So ist es beispielsweise zweckmäßig, falls der gewünschte Substituent R eine Aminophenyl- oder eine Cyanophenylgruppe ist, zuerst eine Verbindung herzustellen, worin R Nitrophenyl ist, worauf die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert wird, die anschließend, falls dies gewünscht wird, beispielsweise durch eine Sandmeyer-Reaktion in beispielsweise eine Cyanogruppe oder ein Halogenatom umgewandelt werden kann. Darüber hinaus können Verbindungen, die Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen in der Gruppe R tragen, vorteilhaft aus den entsprechenden Alkylthio-Verbindungen durch Oxidation, beispielsweise unter Verwendung von Peressigsäure oder wässrigem Wasserstoffperoxid, hergestellt werden; wenn die Bildung einer Alkylsulfinylgruppe gewünscht wird, so wird im allgemeinen etwa 1 Äquivalent des Oxidationsmittels verwendet.

Es soll ferner festgestellt werden, daß die Oxidation solcher Substituenten in der Gruppe R in einem entsprechenden Oxadiazolin-ring zur Bildung des Oxadiazolprodukts der Formel I führen kann,

209849/1189

- 10 -

2224338

was eine Variante der vorstehend beschriebenen Oxidationsmethode darstellt.

Wie vorstehend festgestellt wurde, zeigt die Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen eine interessante antivirale Aktivität, in erster Linie gegen Rhinovirus-Stämme, besonders Rhinovirus M1 und Rhinovirus H9. 3-Adamantylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol zeigt eine bemerkenswerte Aktivität gegen Influenza A2 und Herpes-simplex-Viren.

In der folgenden Tabelle I ist eine Anzahl von Verbindungen aufgeführt, die unter Bezugnahme auf die Formel I bezeichnet wurden und die eine besonders hohe Aktivität gegen Rhinovirus zeigen, besonders gegen die Stämme M1 und H9, die als RM1 und RH9 bezeichnet werden:

Tabelle I

R ⁶	R ⁷	Rhinovirus-Stämme
C ₁₀ H ₇ (α)	At ₂ NCO	RM1
p-MeO-Phenyl	At ₂ NCO	RM1
CONMe ₂	p-Cl-phenyl	RM1
CONMe ₂	C ₁₀ H ₇ (α)	RM1
trans-p-MeS-Styryl	Me ₂ NCO	RM1, RH9
p-MeO-Phenyl	Piperidinocarbonyl	RM1, RH9
C ₁₀ H ₇ (α)	Piperidinocarbonyl	RM1, RH9
p-MeO-Phenyl	Me ₂ NCO	RM1
C ₁₀ H ₇ (α)	Me ₂ NCO	RM1, RH9
C ₁₀ H ₇ (α)	n-Pr ₂ NCO	RH9
CONMe ₂	p-Tolyl	RM1
trans-p-MeS-Styryl	At ₂ NCO	RM1, RH9
Biphenyl	At ₂ NCO	RM1, RH9

209849/1189

Die antiviralen Verbindungen können, falls dies gewünscht wird, zur Verabreichung zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen oder veterinärmedizinischen Trägern oder Exzipienten formuliert werden, die beispielsweise zur oralen, topischen, rektalen, intravaginalen oder parenteralen Verabreichung geeignet sind. Die so erhaltenen pharmazeutischen oder veterinärmedizinischen Zusammensetzungen können weitere therapeutisch wirksame Verbindungen enthalten, z. B. entzündungswidrige (antiinflammatorische) Mittel, wie Steroide, z. B. Betamethason-21-phosphat, oder Antibiotika, wie Tetracycline.

5-Diäthylcarbamoyl-3- α -naphtyl-1,2,4-oxadiazol und 3-Biphenyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol haben sich als besonders geeignet zur Formulierung für topische Verabreichung erwiesen.

Feste Präparate zum oralen Gebrauch werden gewöhnlich in Dosis-Einheitsformen verwendet und umfassen beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pastillen, Kaugummi und mit Medikamenten versetzte Süßigkeiten.

Jede Dosis-Einheit enthält vorzugsweise 0,05 bis 4 g des aktiven antiviralen Materials, vorteilhaft 0,1 bis 1,0 g. Das Material kann beispielsweise ein- bis dreimal täglich verabreicht werden, jedoch sollte die tägliche Gesamtdosis im Bereich von 0,1 bis 7 g liegen. Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, daß die Verbindungen zur Bekämpfung von Rhinovirus-Infektionen besonders interessant sind.

Übliche Träger für solche Präparate können Zucker, Stärken, Zuckeralkohole, Gelatine, Chicle-Gummi, Kakaobutter usw. sein, zusammen mit anderen erforderlichen Compoundierungsmitteln, wie Bindemitteln, Schmiermitteln, Stabilisatoren, Überzügen, Aromastoffen und Farbstoffen. Die Zusammensetzungen können auch in Form von flüssigen oralen Präparaten zur Einnahme vorliegen, wie Lösungen, Suspensionen, Sirups, Elixiere, Emulsionen, Granulaten zur Wiederherstellung vor der Verwendung usw., die suspendierende oder emulgierende, stabilisierende und konservierende Mittel sowie auch verträgliche Süßstoffe, Aroma- oder Farbstoffe enthalten

- 12 -

2224338

können. Die Verbindungen können zur lokalen Verabreichung auf den mukösen Membranen der Nase und des Rachens präpariert werden und können in der Form von flüssigen Sprays oder Pulvereinblasungen, Nasentropfen oder Salben, Rachenpinselungen, Gurgelmitteln oder ähnlichen Präparaten vorliegen. Topische Formulierungen zur Behandlung von Augen und Ohren und für äußerliche Anwendungszwecke können in öligen, wässrigen oder pulverförmigen Medien hergestellt werden, in der Form von üblichen ophthalmischen Präparaten und Collyria, Hautpinselungen, Lotionen, Cremes, Salben, Stäubepudern, medizinischen Verbänden, Augentropfen und -lotionen usw. Präparate in der Form von Aerosolen können auch zur lokalen Anwendung vorteilhaft sein. Suppositorien und Pessare können eine übliche Grundlage enthalten, z. B. Theobroma-Öl, Polyglykole, Glyco-Gelatine-Grundlagen, zusammen mit oberflächenaktiven Mitteln, falls dies erforderlich ist. Die injizierbaren Präparate können in Form von wässrigen oder öligen Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Feststoffen zur Zubereitung vor der Anwendung vorliegen. Geeignete Träger umfassen beispielsweise steriles, pyrogen-freies-Wasser, parenteral verträgliche Öle, ölige Ester oder andere nicht-wässrige Medien, wie Propylenglykol, die - falls dies gewünscht wird - suspendierende, dispergierende, stabilisierende, konservierende, löslichmachende, emulgierende Mittel und Puffermittel enthalten.

Wie vorstehend festgestellt wurde, wurde in der Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen auch eine antiparasitäre Wirksamkeit festgestellt, insbesondere gegen *Entamoeba histolytica*. Von hoher Aktivität gegen diesen Parasiten erwies sich 5-Diäthylcarbamoyl-3-p-methylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazol. Andere Verbindungen, die eine Aktivität gegen diesen Parasiten zeigten, sind 5-Dimethylcarbamoyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol, 5-Methylcarbamoyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol, 5-Diäthylcarbamoyl-3-p-methoxyphenyl-1,2,4-oxadiazol und trans-5-Diäthylcarbamoyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol.

Es wurde auch eine Aktivität gegen den Eingeweidewurm *Nematospirides dubius* gefunden, besonders bei 5-Dimethylcarbamoyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol.

209849/1189

- 13 -

2224338

Trans-5-Diäthylcarbamoyl-3-(5-nitrofuryl-2-ylvinyl)-1,2,4-oxadiazol zeigte auch eine Wirksamkeit gegen *S. aureus*, *E. coli*, *B.C.G.* *S. typhimurium*. Es erwies sich auch als wirksam gegen *M. canis*.

Die Verbindungen können zur antiparasitären und antibakteriellen Verabreichung nach den vorstehend beschriebenen Methoden formuliert werden. Wenn sie in Dosis-Einheitsformen präsentiert werden, so kann im allgemeinen jede Dosierung 2 - 500 mg, vorzugsweise 2 - 250 mg, des aktiven Bestandteils enthalten. Das Material kann bei einer täglichen Dosis von 0,5 bis 100 mg/kg vorzugsweise 1 - 60 mg/kg und besonders bevorzugt 1 - 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Herstellung gewisser neuer Ausgangsmaterialien wird in der folgenden Reihe von Herstellungsverfahren beschrieben. Die Produkte dieser Herstellungsverfahren werden anschließend in den Beispielen verwendet.

Herstellungsverfahren 1

5-Äthoxycarbonyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol

Zu einer gerührten Suspension von 3,2 g Acetamidoxim in 25 ml Chloroform (frei von Äthanol), das 10 ml Pyridin enthielt, wurden 8,7 g Äthylloxalylchlorid unter Kühlung zugefügt. Die erhaltene Lösung wurde eine Stunde unter Rückfluß erwärmt, anschließend gekühlt und mit 30 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure und darauf mit 25 ml Wasser geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei sich ein gelbes Öl ergab. Durch Destillation im Vakuum erhielt man 4,36 g der Titelverbindung vom Kp. 57 - 61° bei 0,4 mm; $v_{\max.} (\text{CHBr}_3)$ 1750 cm^{-1} ($-\text{CO}_2\text{Ät}$).

Herstellungsverfahren 2

5-Äthoxycarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

Eine Lösung von 24 ml Äthylloxalylchlorid in 25 ml Chloroform

209849/1189

- 14--

2224338

(frei von Äthanol) wurde während 30 Minuten tropfenweise unter Kühlung zu einer Suspension von 34,78 g α -Naphthylcarbonamid-oxim in 120 ml Chloroform (frei von Äthanol) gefügt, das 3,0 ml Pyridin enthielt. Die Mischung wurde eine Stunde unter Rückfluß erwärmt und gekühlt. Die Lösung wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Die Chloroform-Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei ein blaßgelbes Öl hinterblieb, das mit wässrigem Methanol gerührt wurde, wobei sich 31,8 g der Titelverbindung vom Fp. 68 - 70° ergab; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 302 nm (ϵ 8,420).

Auf ähnliche Weise wurde hergestellt:

Herstellungsverfahren 3

3-Biphenyl-5-Äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol in 98,6 %-iger Ausbeute vom Fp. 81 - 82° (MeOH) $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 272 nm (ϵ 26 400), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1750 cm⁻¹ (CO₂Ät).

Herstellungsverfahren 4

5-Äthoxycarbonyl-3-trans-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol

8,7 g Äthoxalylchlorid in 50 ml Chloroform (frei von Äthanol) wurden während 1 Stunde zu einer gerührten Suspension von 11,6 g p-Methylthiozimtsäureamidoxim in 600 ml Chloroform und 5,15 ml Pyridin bei -3° zugefügt. Nach 16 Stunden bei -20° wurde die Lösung filtriert und 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, wobei das Wasser azeotrop entfernt wurde. Die Lösung wurde gekühlt und nacheinander mit 2n-Chlorwasserstoffsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus wässrigem Aceton (Aktivkohle) kristallisiert, wobei sich 12,7 g der Titelverbindung vom Fp. 88 - 89° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 237, 326 nm (ϵ 12 400 und 29 500), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1752, 1648 und 973 cm⁻¹.

Herstellungsverfahren 5

5-Äthoxycarbonyl-3-p-methoxyphenyl-1,2,4-oxadiazol

11 ml Äthoxalylchlorid in 5,6 ml Chloroform (frei von Äthanol)

209849/1189

- 15 -

2224338

wurden bei 0° während 45 Minuten zu einer gerührten Lösung von 13,45 g p-Methoxybenzamidoxim in 73 ml Chloroform gefügt, welches 6,5 ml Pyridin enthielt. Es wurde weitere 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Chloroform wurde zugefügt und die Lösung nacheinander mit 2n-Chlorwasserstoffsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Beim Eindampfen hinterblieb ein Rückstand, der auf Siliciumdioxid (1 kg) in Benzol-Äthylacetat (9 : 1 vol/vol) chromatographiert wurde, wobei sich 11,73 g des Oxadiazols in Form eines Öls ergaben, das langsam kristallisierte. Durch Umkristallisation aus wässrigem Aceton erhielt man die Titelverbindung vom Fp. 59 - 60°; λ_{\max} . (ÄtOH) 252 nm (ϵ 21 200).

Herstellungsverfahren 6

3-trans-p-Chlor-styryl-5-äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol

25,74 g wasserfreies p-Chlorzimtsäureamidoxim wurden in 300 ml Chloroform gelöst, das 10,34 g Pyridin enthielt. 16,5 g Äthyl-oxalylchlorid in 15 ml Chloroform wurden tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Es wurde eine weitere Stunde gerührt, worauf die Mischung filtriert wurde und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde aus wässrigem Äthanol unter Bildung von 9,76 g der Titelverbindung vom Fp. 94 - 95° umkristallisiert; λ_{\max} . (ÄtOH) 228, 285 nm (ϵ 12 990, 31 450) ν_{\max} . (CHBr₃) 975 cm⁻¹ (trans-CH=CH).

Herstellungsverfahren 7

3,5-Bis-äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol

10 ml Äthyloxalylchlorid wurden tropfenweise unter Kühlen zu einer Lösung von 10 g Äthoxycarbonyl-formamidoxim in 100 ml Chloroform (frei von Äthanol), das 10 ml Pyridin enthielt, gefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und mit 50 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure und 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Eindampfen erhielt man 6,5 g der Titelverbindung, n_D^{21} 1.4571.

209849/1189

- 16 -

2224338

Herstellungsverfahren 85-Hydrazinocarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

10,0 g 5-Äthoxycarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol wurden in 150 ml Methanol gelöst und 10,0 g Hydrazinhydrat wurden unter Kühlung tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und der kristalline Niederschlag abfiltriert, mit 10 ml Methanol gewaschen und getrocknet, wobei sich 7,08 g der Titelverbindung vom Fp. 211 - 212° (Zers.) ergaben; λ_{\max} . (ÄtOH) 302 nm (ϵ 10 100) ν_{\max} . (Nujol) 1680 cm^{-1} (-CONH-).

Auf ähnliche Weise hergestellt wurde:

Herstellungsverfahren 9

5-Hydrazincarbonyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol in 54,7 %-iger Ausbeute, Fp. 150 - 151°, ν_{\max} . (Nujol) 1672 cm^{-1} (-CONH-).

Herstellungsverfahren 10trans-5-Hydrazinocarbonyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol

In 92,4%-iger Ausbeute vom Fp. 207° (Zers.) λ_{\max} . (ÄtOH) 238, 326 nm (ϵ 15 300, 31 000), ν_{\max} . (Nujol) 1670 cm^{-1} (-CONH-) (δ^6 DMSO) 7,47 ($\text{CH}_3\text{S-}$) 2,73 (Dublett, J 16 Hz) und 2,24 (Dublett, J 16 Hz) -CH=CH- (trans).

Herstellungsverfahren 115-Azidocarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

6,47 g 5-Hydrazinocarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol wurden in 125 ml Essigsäure und 75 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure gelöst. Eine Lösung von 2,0 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser wurde bei 0° unter Rühren zugefügt. Nach 15 Minuten wurde der Niederschlag abfiltriert und in Chloroform gelöst. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Durch Eindampfen zur Trockne erhielt man 5,82 g der Titelverbindung vom

209849/1189

- 17 -

2224338

Fp. 114° (Zers.); $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 300 nm (ϵ 8 250), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1710 (C=O), 2150 und 2190 cm⁻¹ (N₃).

Auf ähnliche Weise hergestellt wurde:

Herstellungsverfahren 12

trans-5-Azidocarbonyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol

in 73,7%-iger Ausbeute vom Fp. 125° (Zers.); $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 237, 325 nm (ϵ 12 400, 24 300), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1715 (C=O), 2160 und 2202 cm⁻¹ (N₃), die τ (d₆-DMSO) Werte umfassen 2,21 (Dublett, J 16 Hz) und 2,68 (Dublett, J 16 Hz, trans CH=CH).

Herstellungsverfahren 13

5-Azidocarbonyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol

in 33,4%-iger Ausbeute vom Fp. 71 - 72°; $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1710 (C=O), 2150 und 2192 cm⁻¹ (N₃).

Herstellungsverfahren 14

3-Äthoxycarbonyl-5-p-tolyl-1,2,4-oxadiazol

46,0 g Äthoxycarbonylformamidoxim wurden in 450 ml Chloroform und 32,5 ml Pyridin gerührt und eine Lösung von 54 g p-Tolylchlorid in 50 ml Chloroform wurde während 1 Stunde zugesetzt; es wurde eine weitere Stunde gerührt. Der Feststoff, der sich ausschied, wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wobei sich 63,5 g (72 %) des O-acylierten Amidoxims vom Fp. 188 - 190° ergaben. Ein Teil dieses Produkts (5,0 g) wurde 4 Stunden unter Rückfluß in 100 ml Xylol erwärmt, wobei das Wasser azeotrop entfernt wurde; das Xylol wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert, wobei sich 4,4 g der Titelverbindung vom Fp. 76 - 77° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 263 nm (ϵ 19 620) $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1750, 1210 cm⁻¹ (CO₂Ät).

209849/1189

- 18 -

2224338

Herstellungsverfahren 155-p-Chlorphenyl-3-äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol

9,5 g p-Chlorbenzoylchlorid in 20 ml Chloroform wurden tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 7,21 g Äthoxycarbonylformamidoxim in 60 ml Chloroform und 18 ml Pyridin gefügt. Nach einer Stunde wurde der Feststoff (12,32 g) abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Ein Teil dieses Feststoffs (10,0 g) wurde 20 Stunden unter Rückfluß in 250 ml Xylol erwärmt, wobei das Wasser azeotrop entfernt wurde. Das Xylol wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei sich 8,11 g der Titelverbindung vom Fp. 93,5° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 261 - 262 nm (ϵ 2 540), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1745 und 1210 cm⁻¹ (CO₂Ät).

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt:

Herstellungsverfahren 163-Äthoxycarbonyl-5-p-nitrophenyl-1,2,4-oxadiazol

in 88%-iger Ausbeute vom Fp. 144 - 145°; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 274 nm (ϵ 21 200) $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1750 und 1218 (CO₂Ät), 1536 und 1350 cm⁻¹ (NO₂).

Herstellungsverfahren 173-Äthoxycarbonyl-5-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol

in 43%-iger Ausbeute vom Fp. 76°; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 263 - 264, 289 nm (ϵ 10 960, 16 280), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1210 und 1745 cm⁻¹ (CO₂Ät).

Herstellungsverfahren 183-Äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol

39,6 g (300 mMol) Äthoxycarbonylformamidoxim wurden zu 180 ml Triäthyl-ortho-formiat gefügt, das 0,9 ml Bortrifluorid-ätherat enthielt, und die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt

209849/1189

- 19 -

2224338

und anschließend gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst, mit 2n-Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Bei Entfernung des Lösungsmittels hinterblieben 37,2 g eines Öls, das teilweise kristallisierte. Das restliche Öl wurde abgesaugt, wobei 33,94 g des Oxadiazols hinterblieben; Fp. $41 - 43^\circ$, Kp. $80 - 90^\circ$ (Badtemperatur)/0,6 mm.

Herstellungsverfahren 19

3-Hydrazidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol

3,15 ml Hydrazinhydrat (98 %) wurden bei $< 15^\circ$ in 3 Portionen während 20 Minuten zu einer gerührten Lösung von 5,96 g 3-Äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol in 29 ml trockenem Äthanol gefügt. Die Mischung wurde 50 Minuten bei 0° gerührt und anschließend filtriert, wobei sich 5,26 g der Titelverbindung vom Fp. 112° (Zers.) ergaben; $\lambda_{\text{max.}}$ 242 - 243 nm (ϵ 3 950).

Herstellungsverfahren 20

3-Azidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol

2,70 g Natriumnitrit in 7,5 ml Wasser wurden bei 0° unter Rühren während 40 Minuten zu einer Lösung von 4,48 g 3-Hydrazidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol in 50 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure und 20 ml Eisessig gefügt. Nach einer Stunde wurde Wasser zugesetzt und das Produkt wurde in Chloroform extrahiert. Durch Eindampfen des Lösungsmittels und Entfernen der restlichen Essigsäure im Vakuum erhielt man 3,17 g des Azids vom Fp. $89 - 90^\circ$; $\lambda_{\text{max.}}$ (ÄtOH) 241 nm (ϵ 4 580).

Herstellungsverfahren 21

3-Chlorcarbonyl-1,2,4-oxadiazol

Trockener Chlorwasserstoff wurde 2 Stunden durch eine Lösung von 11,96 g (93,7 mmol) 3-Hydrazidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol

209849/1189

- 20 -

2224338

in 630 ml trockenem Methanol geleitet, worauf die Lösung zur Trockne eingedampft wurde. 30 ml trockenes Nitromethan wurden zugefügt, worauf nochmals eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in 200 ml Nitromethan gelöst und Chlorwasserstoff wurde nochmals während 45 Minuten in die Lösung geleitet. Anschließend wurde 1 Stunde Chlor eingeleitet, wenn die Stickstoffentwicklung beendet war. Das restliche Chlor wurde durch Einleiten von Stickstoff entfernt, die Suspension wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wobei sich 10,2 g des rohen Säurechlorids ergaben. Durch Destillation erhielt man die Titelverbindung vom Kp. $47 - 47,5^{\circ}/2,5 \text{ mm}$; $\eta_{\text{max.}} (\text{CS}_2)$ 1785 (COCl), 3130 cm^{-1} (CH).

Herstellungsverfahren 22

5-Äthoxycarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

149,5 g α -Naphthylcarbonamidoxim wurden in 510 ml trockenem Äthylacetat und 153 ml Propylenoxid suspendiert. Eine Lösung von 97 ml Äthyloxalylchlorid in 100 ml trockenem Äthylacetat wurde zu der gerührten Lösung während 1 Stunde bei $0 - 5^{\circ}$ gefügt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Die gekühlte Lösung wurde mit 2n-Natriumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man 237,9 g eines braunen Öls, das heftig mit 131 ml Methanol-Wasser (7 : 1. vol/vol) gerührt wurde und getrocknet wurde, worauf sich 193,1 g (89,7 %) des Esters vom Fp. $72 - 73^{\circ}$ ergaben.

Herstellungsverfahren 23

5-Äthoxycarbonyl-3-p-methoxystyryl-1,2,4-oxadiazol

1,25 g p-Methoxy-zimtsäureamidoxim wurden in 20 ml trockenem Äthylacetat gerührt und 0,9 ml Propylenoxid wurden zugesetzt. Eine Lösung von 0,84 ml Äthyloxalylchlorid in 5 ml Äthylacetat wurde während 30 Minuten unter Rühren bei $0 - 5^{\circ}$ tropfenweise

209849/1189

- 21 -

2224338

zugesetzt. Die Suspension konnte sich auf 18° erwärmen und wurde 90 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde gekühlt, mit 2n-Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Durch Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 1,534 g (86 %) des Oxadiazols vom Fp. 115 - 116°; $\lambda_{\text{max.}}$ (ÄtOH) 225,5, 300 (infl.), und 308,5 nm (ϵ 14 500, 26 000 und 26 600), $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 820 (C₆H₄), 970 (trans-CH=CH), 1752 (C=O), cm⁻¹.

Herstellungsverfahren 24

trans-5-Äthoxycarbonyl-3-(5-nitrofur-2-ylvinyl)-1,2,4-oxadiazol

2,0 g trans-5-Nitrofur-2-ylacrylamidoxim wurden in 40 ml Chloroform (frei von Äthanol), das 1,6 ml Pyridin enthielt, suspendiert. 2,5 ml Äthoxalylchlorid wurden tropfenweise zugesetzt und die Mischung wurde 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in 100 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der getrocknete (MgSO₄) Extrakt wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 90 ml Methanol kristallisiert, wobei sich 2,3 g (80 %) der Titelverbindung vom Fp. 138 - 139° ergaben; $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1755 (CO₂Ät), 1508 und 1350 (NO₂), 959 cm⁻¹ (trans CH=CH).

Herstellungsverfahren 25

3-Benzyl-5-äthoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol

1,75 ml Äthoxalylchlorid in 10 ml trockenem Äthylacetat wurden während 10 Minuten bei 0 - 5° zu einer gerührten Lösung von 1,5 g Phenylacetamidoxim in 10 ml Äthylacetat gefügt. Nach 90-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung 2 1/2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde mit 2n-Natriumcarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei sich ein gelbes Öl ergab, das an 100 g Siliciumdioxid chromatographiert wurde. Durch Eluieren mit Benzol/Äthylacetat (3 : 1) ergaben sich 2,25 g des Oxadiazols, welches anschließend destilliert wurde; Kp 170 - 180° bei 1,3 mm; $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1750 cm⁻¹ (Ester).

209849/1189

2224338

Beispiel 15-Diäthylcarbamoyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

30,9 g 5-Äthoxycarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol wurden unter Rückfluß in einem Überschuß von 35,6 g Diäthylamin während 1,5 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde gekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei sich ein Feststoff ergab, der aus Methanol umkristallisiert wurde, wobei man 29,3 g der Titelverbindung vom Fp. 101,5 - 102,5° erhielt; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 302 nm (ϵ 9 700), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1662 cm⁻¹ (CONR₂).

Beispiel 2trans-5-Dimethylcarbamoyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol

600 mg trans-5-Äthoxycarbonyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol wurden in einer äthanolischen Lösung von 10 ml Dimethylamin während 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft und der feste Rückstand aus 8 ml Methanol kristallisiert, wobei sich 544 mg der Titelverbindung vom Fp. 119 - 120° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 238, 315 (infl.), 327 nm (ϵ 15 800; 26 000, 30 950) $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1668 (-CONMe₂) und 978 cm⁻¹ (trans CH=CH).

Beispiel 3trans-5-Diäthylcarbamoyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol

13,3 g trans-5-Äthoxycarbonyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol wurden unter Rückfluß mit einer Mischung von 80 ml Diäthylamin und 20 ml Methanol während 1 Stunde erwärmt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde eingedampft und der Rückstand aus wässrigem Methanol umkristallisiert, wobei sich 11,5 g des Titelamids vom Fp. 78 - 79° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 237, 311 (infl.), 326 nm (ϵ 16 100; 23 000; 32 000) $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1663 (CONÄt₂) und 972 cm⁻¹ (trans CH=CH).

- 23 -

2224338

Beispiel 45-Dimethylcarbamoyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol

618 mg 5-Äthoxycarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol wurden in einer äthanolischen Lösung von Dimethylamin (10 ml, 33 % vol/vol) gelöst. Nach 1 Stunde wurde die Lösung eingedampft, wobei ein Rückstand hinterblieb, der aus 3,5 ml Methanol unter Bildung von 424 mg der Titelverbindung vom Fp. 109 - 110° umkristallisiert wurde; λ_{\max} . (ÄtOH) 302,5 nm (ϵ 9 400) ν_{\max} . (CHBr₃) 1660 cm⁻¹ (CONMe₂).

Beispiel 53-Adamant-1-ylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol

350 mg 3-Azidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol wurden zu einer Lösung von 378 mg 1-Aminoadamantan in 15 ml Chloroform gefügt und die Mischung wurde 24 Stunden gerührt. Die Chloroform-Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wässrigem Methanol unter Bildung von 167 mg der Titelverbindung vom Fp. 141 - 142° umkristallisiert; λ_{\max} . (ÄtOH) 230 nm (ϵ 3 910), ν_{\max} . (Nujol) 3392 (-NH-) 1692 und 1515 cm⁻¹ (CONH).

Weitere Beispiele, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, wurden nach den folgenden allgemeinen Methoden hergestellt:

Methode A

Das geeignete 3- oder 5-Alkoxycarbonyl-1,2,4-oxadiazol wurde mit einem Überschuß des primären oder sekundären Amins (1-10 Äquivalente) bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt behandelt. Überschüssiges Amin wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde umkristallisiert.

Methode B

Diese Methode entspricht der Methode A, wobei jedoch ein Lösungs-

209849/1189

- 24 -

2224338

mittel wie Äthanol oder Methanol als Verdünnungsmittel verwendet wurde.

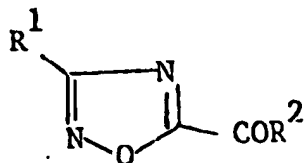
Methode C

Das geeignete 3- oder 5-Azidocarbonyl-1,2,4-oxadiazol wurde mit dem primären oder sekundären Amin (1 - 2 Äquivalente) bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Chloroform) behandelt und das Produkt wurde durch Eindampfen und Umkristallisieren isoliert.

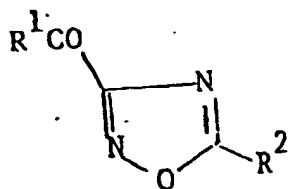
Methode D

Diese Methode entspricht der Methode C, wobei jedoch das 3- oder 5-Chlorcarbonyl-1,2,4-oxadiazol zur Acylierung desamins verwendet wurde.

Die Beispiele 6 - 40 beziehen sich auf die Formel



Die Beispiele 40 - 51 beziehen sich auf die Formel



209849/1189

Tabelle II

2224338






Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	Methode	Krist. Lösungs- mittel	Fp. °C	$\lambda_{\text{max.}}$ nm (ÄtOH)	ϵ	$\nu_{\text{max.}}$ (-CON <) cm ⁻¹ (CHBr ₃)	Aus- beute %
6	Ph	-N(CH ₃) ₂	B(ÄtOH)	MeOH	79-81	244	7 300	1678(CS ₂)	67
7	Ph	-NHCH ₃	B(ÄtOH)	MeOH	114-115	-	-	1715(CS ₂)	56
8	Ph	-N(C ₂ H ₅) ₂	A	Petrol- äther (40-60°)	45-46	-	-	1660	71
9	Ph	-NHC ₂ H ₅	A	ÄtOH/ Petrol- äther (40-60°)	89-90	-	-	1700	79
10	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	B(MeOH)	MeOH/ Petrol- äther (60-80°)	35-37	-	-	1660	70
11	Ph	-NHPh	C	MeOH/ Petrol- äther (80-100°)	110-112	-	-	1710	72
12	Ph	-N(CH ₃)Ph	C	"	83-85	-	-	1662	63
13	CH ₃	-NHCH ₃	B(MeOH)	Benzol	99-101	-	-	1658	48

209849/1189

2224338









96

Tabelle II (Forts.)

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	Methode	Krist. Lösungs- mittel	Fp. °C	λ max. nm (ÄtOH)	ϵ	ν max. (CON ₁ (CHBr ₃))	Aus- beute %
14	Ph	-N	A	Ät OH	138-140	231	18,000	1650	60
15	Ph	-N	A	Ät OH	66-67.5	235	17,000	1660	47
16	Ph	-N	A	Ät ₂ O	81-83	224	18,300	1655	49
17	Ph	-N	A	Ät OH	82-83	235	15,300	1658	82
18		-N(C ₂ H ₅) ₂	A	Ät OH	62-63	256.5	19,360	1643	35
19		-N	A	MeOH/ H ₂ O	78-79	258	19,660	1656	43
20		-N(CH ₃) ₂	B(ÄtOH)	ÄtOH	123-124	256	19,600	1665	81
21	α -C ₁₀ H ₇	-N	A	MeOH/ H ₂ O	107-108	302.5	10,260	1655	55
22	α -C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃) ₂	B(ÄtOH)	MeOH	109-110	302.5	9,370	1660	68
23	α -C ₁₀ H ₇	-N(C ₃ H ₇) ₂	A	MeOH	41.5-43	302.5	10,350	1658	52
24	α -C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)Ph	C	MeOH	88-89	293	8,900	1670	40
25	α -C ₁₀ H ₇	-N(C ₄ H ₉) ₂	C	-	Öl	302	7,450	1650	78
26	(C ₂ H ₅) ₂ NCO-	-N(C ₂ H ₅) ₂	A	MeOH	55-56	235inf.	6,030	1660	55
27		-N(C ₂ H ₅) ₂	A	MeOH	81-82	275.5	28,100	1660	72
28		-NH-	C	ÄtOH	130-131	(238 (327)	16,800 30,600	1700	71.5

209849/1189

Tabelle II (Forts.)

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	Methode	Krist. Lösungs- mittel	Fp. °C	λ max. nm (AtoH)	ξ	ν max. (CON ^{<}) cm ⁻¹ (CHBr ₃)	Aus- beute %
29	α -C ₁₀ H ₇	 -NH	C	MeOH/H ₂ O	64-65	302	8,590	1696	81
30	CH ₃ - 	-NHC ₄ H ₉	A	MeOH	105-106	{ 237 326 }	{ 17,300 30,500 }	1692	57
31	Cl- 	-N(C ₂ H ₅) ₂	A	MeOH	73-74	{ 221 227 285 }	{ 18,700 16,100 31,900 }	1660	87
32	Cl- 	 -N	A	MeOH	115-116	{ 220 227.5 }	{ 18,900 15,400 }	1660	80
33	CH ₃	 -NH	C	-	86-88	234	6,110	1700	65
34	α -C ₁₀ H ₇	 -N	C	MeOH	120-121	302	9,480	1662	59
35	CH ₃ -S- 	-NHC(CH ₃) ₃	A	MeOH	113-114	{ 235.5 325 }	{ 16,800 30,400 }	1702	67
36	α -C ₁₀ H ₇	-N(C ₂ H ₅) ₂	A	MeOH	84-85	{ 226 246 322 }	{ 38,900 25,500 15,300 }	1665	67
37	α -C ₁₀ H ₇	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	B	MeOH	118-119	301.5	9,300	1662	66


209849/1189

2224338

98

- 88 -




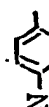

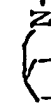
Tabelle II (Forts.)

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	Methode	Krist. Lösungs- mittel	Fp. °C	$\lambda_{\text{max.}}$ nm (ÄtOH)	ϵ	$\nu_{\text{max.}}$ (CON $\frac{1}{2}$) cm ⁻¹ (CHBr ₃)	Aus- beute %
38	$\alpha\text{C}_{10}\text{H}_7$		B	MeOH	119-120	302.5	8810	1695	75
39	$\alpha\text{C}_{10}\text{H}_7$	$-\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	B	ÄtOH	105-106	302.5	8700	1700	74
40	PhCH ₂	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	A	-	81	253.5	2200	1662	100
41	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	CH ₃	B(MeOH)	-	flüssig	-	-	1660	48
42	CH ₃ NH-	CH ₃	B(MeOH)	MeOH/ Petroläth- (40-60°)	109-110	-	-	1700	74

209849/1189

2224338

Tabelle II (Forts.)

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	Methode	Krist. Lösungs- mittel	Fp. °C	$\lambda_{\text{max.}}$ nm (XtOH)	ξ	$\nu_{\text{max.}}$ (CON ₁ <) cm ⁻¹ (CHBr ₃)	Aus- beute %
43	(CH ₃) ₂ N-	Ph	C	CHCl ₃ /Petrol- 60-80 Äther	80-81	-	-	1658	78
44	(C ₂ H ₅) ₂ N-	Ph	A	-	flüssig	-	-	1640	68
45	Cl-  -NH-	H	C, D	-	156-157	271.5	11,300	1710	77, 97
46	(CH ₃) ₂ N-	Cl- 	B (MeOH)	MeOH/H ₂ O	97-99	260	28,200	1650	65
47	(CH ₃) ₂ N-	α -C ₁₀ H ₇	B (MeOH)	MeOH/H ₂ O	109-110	239 } 312 }	27,600 17,000	1652	70
48	(CH ₃) ₂ N-		B (MeOH)	MeOH/H ₂ O	113-114	287	17,500	1650	72
49	(C ₂ H ₅) ₂ N-	O ₂ N- 	B (CHCl ₃)	MeOH/H ₂ O	119-120	274	19,400	1645	35
50	(CH ₃) ₂ N-	CH ₃ - 	B (MeOH)	MeOH	58-59	262	30,900	1660	58
51	 N-	H	C	MeOH/H ₂ O	128-129	-	-	1650	73

209849/1189

Beispiel 525-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazol

1 ml Peressigsäure (etwa 40 %-ige Mischung) wurde mit 5 ml Methylenchlorid extrahiert und ein Teil von 3,5 ml dieses Extrakts wurde tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer gerührten Lösung von 1,00 g 5-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol in 50 ml Methylenchlorid während 70 Minuten gefügt. Die Lösung wurde mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit 20 ml Wasser geschüttelt und getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man einen fast weißen Feststoff, der mit 50 ml Petroläther (Kp 40 - 60°) gerührt wurde, abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde, wobei sich 1,00 g der Titelverbindung vom Fp. 101,5 - 102° ergaben; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 288,5 nm (ϵ 32 000), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1650 (CON $\ddot{A}t_2$) und 970 cm⁻¹ (trans CH=CH), die τ (CDCl₃) Werte umfassen 2,19, 2,82 (Quartett J 16,5 Hz, trans CH=CH) und 7,25 (SOMe).

Beispiel 535-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylsulfonylstyryl-1,2,4-oxadiazol

3 ml Peressigsäure (etwa 40 %-ige Mischung) wurden mit 15 ml Methylenchlorid extrahiert und ein Teil von 9,0 ml dieses Extrakts wurde tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer gerührten Lösung von 0,961 g 5-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol in 50 ml Methylenchlorid während 100 Minuten gefügt. Die Lösung wurde mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit 20 ml Wasser geschüttelt und getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man 1,01 g der Titelverbindung vom Fp. 123 - 124°; $\lambda_{\max.}$ (ÄtOH) 284,5 nm (ϵ 34 900), $\nu_{\max.}$ (CHBr₃) 1650 (CON $\ddot{A}t_2$) und 952 cm⁻¹ (trans CH=CH), die τ (CDCl₃) Werte umfassen 2,17, 2,77 (Quartett J 16,5 Hz, trans CH=CH) und 6,90 (SO₂Me).

2224338

- 31 -

Beispiel 545-Dimethylcarbamoyl-3-p-methylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazol

700 mg 5-Dimethylcarbamoyl-3-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol wurden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. 2,8 ml einer Lösung von etwa 40 %-iger Peressigsäure in Methylenchlorid (6,7% gew/vol) wurden tropfenweise bei Raumtemperatur zugesetzt; die Reaktion wurde durch Dünnschicht-Chromatographie verfolgt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der feste Rückstand mit Leichtpetroläther (Kp 40 - 60°) gerührt, wobei 670 mg (90,7 %) des Sulfoxids vom Fp. 136 - 137° hinterblieben. Eine aus Toluol umkristallisierte Probe hatte einen Fp. von 137 - 138°; λ_{\max} (ÄtOH) 226, 288,5 und 305 nm (ϵ 13 900, 33 200 und 21 500) ν_{\max} (CHBr₃) 317 (C₆H₄), 972 (trans-CH=CH), 1043 (S → O), 1660 cm⁻¹ (CON <).

Beispiel 555-Diäthylcarbamoyl-3-p-methoxystyryl-1,2,4-oxadiazol

1,25 g 5-Äthoxycarbonyl-3-p-methoxystyryl-1,2,4-oxadiazol wurden in 5 ml trockenem Methanol suspendiert und 7,25 ml Diäthylamin zugesetzt. Wenn die Auflösung eingetreten war, wurde die Mischung 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand wurde in Methanol aufgelöst und mit Aktivkohle behandelt. Durch Eindampfen des Filtrats hinterblieb ein Öl, das aus wässrigem Methanol unter Bildung von 1,199 g (87,4 %) des Amids vom Fp. 69 - 70° umkristallisiert wurde; λ_{\max} (ÄtOH) 225,5, 300 (infl.) und 308 nm, (ϵ 15 400, 24 400 und 25 000), ν_{\max} (CHBr₃) 820 (C₆H₄), 970 (trans-CH=CH), 1650 (CO·N <).

Beispiel 56trans-5-Diäthylcarbamoyl-3-(5-nitrofur-2-ylvinyl)-1,2,4-oxadiazol

332 mg trans-5-Äthoxycarbonyl-3-(5-nitrofur-2-ylvinyl)-1,2,4-

209849/1189

2224338

- 32 -

oxadiazol wurden 30 Minuten unter Rückfluß mit 5 ml Diäthylamin erwärmt, wobei sich eine tiefrote Lösung ergab. Durch Eindampfen erhielt man einen roten Feststoff; beim Umkristallisieren aus 3 ml Methanol ergaben sich 208 mg (57 %) trans-5-Diäthylcarbamoyl-3-(5-nitrofur-2-ylvinyl)-1,2,4-oxadiazol vom Fp. 118 - 119°; $\lambda_{\text{max.}}$ (ÄtOH) 240 und 349 nm (ϵ 18 600 und 19 900), $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1665 (CON₂), 1510, 1352 (NO₂) und 960 cm⁻¹ (trans CH=CH).

Beispiel 57

Tablette

3- α -Naphthyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol	500 mg
Lactose	60 mg
Akaziengummi	30 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Der aktive Bestandteil wurde in ausreichend Wasser zur Bildung einer Granulationsflüssigkeit aufgenommen und der pH-Wert mit Zitronensäure auf etwa 5,0 eingestellt. Der Akaziengummi wurde in der gleichen Lösung aufgelöst und diese Lösung wurde zur Granulation der Lactose verwendet. Die Körner wurden durch ein 20 mesh (B.S.)-Sieb (lichte Maschenweite = ca. 0,8 mm) geführt, getrocknet und mit dem Magnesiumstearat als Gleitmittel versetzt und gepreßt.

Beispiel 58

Tablette

Die Tabletten wurden wie in Beispiel 51 beschrieben hergestellt, wobei die halbe Menge der Exzipienten verwendet wurde und pro Tablette 250 mg 3-p-Methylthiostyryl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol als aktiver Bestandteil verwendet wurden.

2224338

- 33 -

Beispiel 59Harte Gelatinekapseln

3- α -Naphthyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol	250 mg
Lactose	47 mg.
Magnesiumstearat	3 mg.

Der aktive Bestandteil und die Lactose wurden homogen miteinander vermischt. Das Magnesiumstearat wurde ebenfalls einge-mischt, um gute Flußeigenschaften zu verleihen, und das Pulver wurde in harte Gelatinekapseln verteilt, so daß jede Kapsel 250 mg des aktiven Bestandteils enthielt.

Beispiel 60Augentropfen (ölig)

3- α -Naphthyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol	0,1 % gew/vol
Rizinusöl	ad 100 %

Der aktive Bestandteil wurde durch Aufteilung auf eine Partikel-größe von weniger als 10 μ fein zerkleinert. Das Rizinusöl wurde durch Erwärmen in einem Heißluftofen auf 160°C sterili-siert. Der aktive Bestandteil wurde sterilisiert und in dem sterilen Rizinusöl unter Bildung einer homogenen Mischung dis-pergiert.

Beispiel 61Augentropfen (wässrig)

5-Diäthylcarbamoyl-3-biphenyl-1,2,4-oxadiazol	0,1 %
Natriumchlorid	0,9 %
Phenyläthanol	0,4 %
Benzalkonium-chlorid	0,002 %
Wasser (zur Injektion)	ad 100 %

209849/1189

2224338

- 34 -

Methylcellulose

ausreichende Menge, um dem Endprodukt eine Viskosität von nicht weniger als 3 000 Centistokes zu verleihen.

Die Methylcellulose, das Natriumchlorid, Phenyläthanol und das Benzalkoniumchlorid wurden in dem Wasser gelöst und durch Erwärmen in einem verschlossenen Behälter in einem Autoklaven sterilisiert. Der sterile mikrofeine (Teilchengröße $< 10 \mu$) aktive Bestandteil wurde anschließend in dem sterilen Vehiculum suspendiert.

Beispiel 62Augensalbe

3- α -Naphthyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol	0,1 %
Neomycinsulfat	0,5 %
flüssiges Paraffin	20,0 %
weiches Paraffin	ad 100,0 %.

Die Paraffine wurden vermischt, geschmolzen und filtriert und wurden anschließend durch Erwärmen auf 160°C in einem Heißluftofen sterilisiert. Der sterile mikrofeine (Korngröße $< 10 \mu$) aktive Bestandteil und das Neomycinsulfat wurden anschließend suspendiert und in dem Paraffin homogen dispergiert.

Beispiel 63Nasenspray

3- α -Naphthyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol	0,1 %
Methylcellulose	0,5 %
Glycerin	30,0 %
Natriumchlorid	0,5 %

209849/1189

2224338

- 35 -

Nipa 82121

0,05 %

destilliertes Wasser

ad

100,0 %.

Das Nipa 82121, das eine Mischung der Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylester von p-Hydroxybenzoesäure ist, wurde in heißem Wasser gelöst und die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Methylcellulose, das Glycerin und das Natriumchlorid wurden anschließend darin gelöst. Die Lösung wurde durch Filtration geklärt und der mikrofeine aktive Bestandteil (Korngröße $< 10 \mu$) darin suspendiert.

Beispiel 64Tabletten

5-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methyl-	
sulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazol	250 mg
Polyäthylenglycol 6000	7,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg.

Der aktive Bestandteil wird zu einem Pulver mit einer Teilchengröße zwischen 1 und 10 Mikron vermahlen. Er wird dann mit Hilfe einer Chloroform-Lösung des Polyäthylenglykols granuliert, wobei ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,4 mm (British Standardsieb Nr. 12 mesh) durchlaufen wird, und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite von 1,0 mm (No. 16 mesh British Standard) geführt. Das Granulat wird anschließend mit dem Magnesiumstearat vermischt, das als Gleitmittel dient, und in 8 mm Formen gepresst, die vorzugsweise eine Bruchlinie besitzen. Jede Tablette wiegt 260 mg. Diese Tabletten können gegebenenfalls in üblicher Weise mit einem Film beschichtet werden.

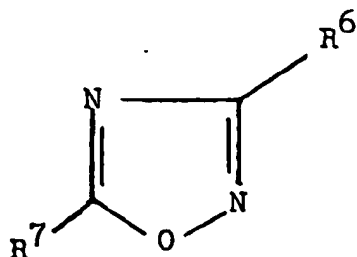
209849/1189

2224338

- 36 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1.) 1,2,4-Oxadiazol-Verbindungen der allgemeinen Formel



I

6
 worin R^6 die Bedeutung von R hat und R ein Wasserstoffatom oder eine aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, Aryl- oder heterocyclische Gruppe darstellt; oder eine Carbamoylgruppe der Formel $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ bedeutet, worin R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder Arylgruppen darstellen oder zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden; und R^7 die Bedeutung von R hat, wobei R wie vorstehend definiert ist, oder eine Carbamoylgruppe der Formel $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ darstellt, worin R^3 und R^4 die vorstehend definierten Bedeutungen von R^1 und R^2 besitzen, wobei zumindest eine der Gruppen R^6 und R^7 eine N-substituierte Carbamoylgruppe darstellt.

2.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine Aralkyl-, Aralkenyl- oder Aralkinylgruppe ist, wobei die Arylreste dieser Gruppen unsubstituiert sind oder substituiert sind durch eine oder mehrere C_{1-6} Alkyl-, C_{1-6} Alkoxy-, C_{1-6} Alkylthio-, C_{1-6} Alkylsulfinyl-, C_{1-6} Alkylsulfonyl-, Amino-, Acylamino-, Cyano-, Thiocyanato- oder Nitrogruppen oder Halogenatome; oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe darstellt; oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe darstellt..

209849/1189

2224338

- 37 -

- 3.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Toly1-, α -Naphthyl-, Biphenyl-, p-Methoxyphenyl-, p-Chlorphenyl-, p-Methylsulfinylstyryl- oder p-Methylthiostyrylgruppe oder ein Wasserstoffatom ist.
- 4.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Phenyl-, Benzyl-, Phenäthyl-, Phenyläthynyl-, Styryl-, Naphthyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Äthynyl- oder Propargylgruppe ist.
- 5.) Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 C_{1-6} Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, monocyclische oder käfigförmige Cycloalkyl-, monocyclische Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl- oder Aralkynylgruppen sind oder daß R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine heterocyclische Gruppe mit 5 - 10 Ringgliedern darstellen.
- 6.) Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl R^1 als auch R^2 oder sowohl R^3 als auch R^4 beide jeweils Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppen sind oder zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperidinogruppe darstellen oder daß R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 eine Adamantylgruppe ist.
- 7.) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, 2-Hydroxyäthyl-, Allyl-, Propargyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Cyclohexylgruppe ist oder daß R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperidino-, Morpholino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-6})-Alkylpiperazin-1-yl- oder 3-Azabicyclo-(3,2,2)-nonan-3-ylgruppe sind.
- 8.) 3-Adamantylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol.
- 9.) 5-Diäthylcarbamoyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol.

209849/1189

2224338

- 38 -

- 10.) 5-Diäthylcarbamoyl-3-p-methoxyphenyl-1,2,4-oxadiazol.
- 11.) 5-p-Chlorphenyl-3-dimethylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol.
- 12.) 5- α -Naphthyl-3-dimethylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol.
- 13.) 5-Dimethylcarbamoyl-3-trans-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol.
- 14.) 5-Piperidinocarbonyl-3-p-methoxyphenyl-1,2,4-oxadiazol.
- 15.) 5-Piperidinocarbonyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol.
- 16.) 5-Dimethylcarbamoyl-3-p-methoxyphenyl-1,2,4-oxadiazol.
- 17.) 5-Dimethylcarbamoyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol.
- 18.) 5-Di-n-propylcarbamoyl-3- α -naphthyl-1,2,4-oxadiazol.
- 19.) 5-p-Tolyl-3-dimethylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol.
- 20.) 5-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylthiostyryl-1,2,4-oxadiazol.
- 21.) 3-Biphenyl-5-diäthylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazol.
- 22.) 5-Diäthylcarbamoyl-3-trans-p-methylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazol.
- 23.) 5-Diäthylcarbamoyl-3-(5-nitrofur-2-ylvinyl)-1,2,4-oxadiazol.
- 24.) Pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung, bestehend aus einer Verbindung nach Anspruch 1 und einem pharmazeutischen oder veterinärmedizinischen Träger oder Exzipienten.
- 25.) Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer geeigneten Form zur oralen, topischen oder rektalen Verabreichung vorliegt.

209849/1189

2224338

- 39 -

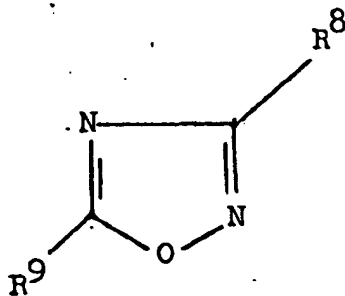
26.) Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Exzipient oder Träger ein Feststoff ist und die Zusammensetzung auch ein Bindemittel, Schmiermittel, Stabilisator, Überzug, ein Aromamittel oder einen Farbstoff enthält oder daß der Exzipient oder Träger eine Flüssigkeit ist und die Zusammensetzung auch ein suspendierendes, emulgierendes, stabilisierendes, konservierendes, süßendes, aromagebendes, färbendes, dispergierendes, löslichmachendes oder pufferndes Mittel enthält.

27.) Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 24 - 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Dosis-Einheitsform vorliegt.

28.) Zusammensetzung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß jede Dosis-Einheitsform 0,05 bis 4 g der Verbindung enthält.

29.) Zusammensetzung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß jede Dosis-Einheitsform 2 bis 500 mg der Verbindung enthält.

30.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

(worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, die Bedeutung von R oder von einer Gruppe der Formel $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ oder $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ besitzen, worin R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, oder eine Carbonsäuregruppe oder ein reaktives Derivat davon darstellen, wobei zumindest eine der Gruppen R^8 und R^9 eine Carbonsäuregruppe oder ein reaktives Derivat davon sind) umgesetzt wird mit einer Stickstoffbase

209849/1189

2224338

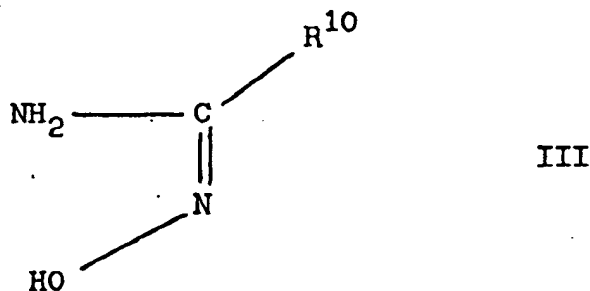
- 40 -

der Formel R^1R^2NH oder R^3R^4NH (worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind) oder, falls eine Carbonsäure der Formel II verwendet wird, mit einem Isocyanat der Formel R^1NCO oder R^3NCO umgesetzt wird.

31.) Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß als reaktives Derivat ein Ester, ein Säurehalogenid oder ein Azid verwendet wird.

32.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder zur Herstellung einer Verbindung der in Anspruch 30 definierten Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß zuerst ein entsprechend substituiertes Amidoxim mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird und anschließend das erhaltene O-Acyloxyamidoxim cyclisiert wird.

33.) Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß ein Amidoxim der allgemeinen Formel



(worin R^{10} die Bedeutung eines Restes R wie in Anspruch 1 definiert oder einer veresterten Carbonsäuregruppe besitzt) mit einem Oxalsäurederivat der Formel HalCOX umgesetzt wird, worin Hal ein Halogenatom darstellt und X eine Gruppe R oder eine Gruppe $-\text{CONR}^3R^4$ (wie in Anspruch 1 definiert) oder eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt, wobei

a) eine Verbindung nach Anspruch 1 erhalten wird, worin R^6 die Bedeutung von R besitzt und R^7 eine Gruppe $-\text{CONR}^3R^4$ darstellt oder

b) eine Verbindung der Formel II nach Anspruch 30 erhalten wird,

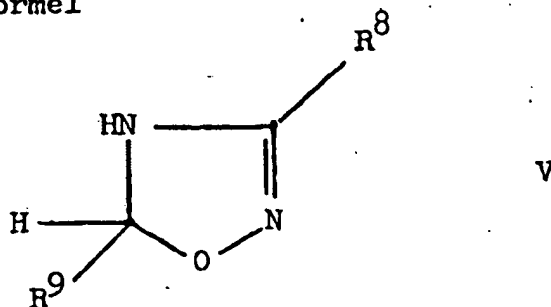
2224338

- 41 -

worin R^8 die Bedeutung von R oder von einer veresterten Carbonsäuregruppe besitzt und R^9 eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt, oder

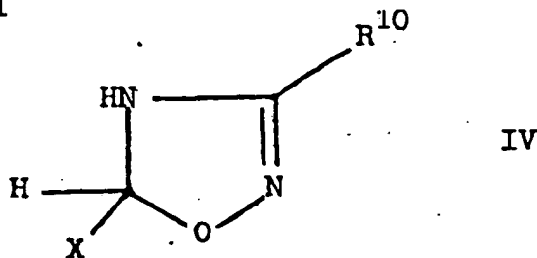
c) eine Verbindung der Formel II nach Anspruch 30 erhalten wird, worin R^8 eine veresterte Carbonsäuregruppe darstellt und R^9 eine Gruppe R wie in Anspruch 1 definiert bedeutet.

34.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Oxadiazolin der allgemeinen Formel



worin R^8 die Bedeutung von R, definiert in Anspruch 1, besitzt oder eine Gruppe $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ darstellt und R^9 eine Gruppe $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ darstellt oder die Bedeutung von R besitzt, wobei R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, oxidiert.

35.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel V, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



(worin X wie in Anspruch 33 definiert ist und R^{10} die Bedeutung von R besitzt oder eine veresterte Carbonsäuregruppe oder eine Gruppe $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ darstellt und zumindest einer der Reste X und R^{10} eine veresterte Carbonsäuregruppe bedeutet) mit einem Amin

209849/1189

- 42 -

der Formel HNR^3R^4 , worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt.

36.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IV nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III nach Anspruch 33, worin jedoch R^{10} die Bedeutung von R nach Anspruch 1 oder einer veresterten Carbonsäuregruppe oder einer Gruppe $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ besitzt, mit einem Glyoxylsäurederivat der Formel HCOX umsetzt, worin X die in Anspruch 33 angegebene Bedeutung besitzt.

37.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 (worin R^7 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^6 eine Gruppe $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ darstellt) oder einer Verbindung der Formel II (nach Anspruch 30, worin R^9 ein Wasserstoffatom und R^8 eine veresterte Carbonsäuregruppe bedeuten), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III (nach Anspruch 33, worin jedoch R^{10} eine veresterte Carbonsäuregruppe oder eine Gruppe $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ bedeutet) mit einem ortho-Formiat in Anwesenheit einer Lewis-Säure oder mit Formylfluorid umsetzt.

38.) Verfahren nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß ein Dialkylacetal von Dimethylformamid oder Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid anstelle eines Orthoformiats oder Formylfluorids verwendet wird.

39.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R eine Aryl- oder araliphatische Gruppe darstellt, die durch eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Alkylthio-Verbindung oxidiert.

40.) Oxadiazolin der allgemeinen Formel V nach Anspruch 34.

.....



209849/1189